

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 07 MAY 2004	
WIPO	PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 21 338.4

Anmeldetag: 13. Mai 2003

Anmelder/Inhaber: MCC Gesellschaft für Diagnosesysteme in Medizin
und Technik mbH & Co KG, 76135 Karlsruhe/DE

Bezeichnung: Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung von Blut-
komponenten mittels der Methode der ratiometri-
schen absoluten Pulsspektroskopie

IPC: A 61 B, G 01 N

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. März 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

HANSMANN · KLICKOW · HANSMANN

PATENTANWÄLTE

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

DIPL.-ING. DIERK HANSMANN · DR.-ING. HANS-HENNING KLICKOW · GEORG HANSMANN (1977)

Telephone international: (+49 40) 38 90 73 0 · Facsimile international: (+49 40) 38 90 73 25
JESSENSTRASSE 4 · 22767 HAMBURG · TEL. (040) 38 90 73 0 · FAX (040) 38 90 73 25

P.7143

Anmelderin: MCC Gesellschaft für Diagnosesysteme in
Medizin und Technik GmbH & Co. KG
Südendstraße 42, 76135 Karlsruhe

Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung von Blutkomponenten mittels der Methode der ratiometrischen absoluten Puls-spektroskopie

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur messtechnischen Bestimmung von Blutkomponenten, bei dem unter Anwendung der Spektralphotometrie von mindestens einer Lichtquelle Licht generiert und durch an einem Applikationsort befindliches perfundiertes Gewebe hindurch zu mindestens einem Fotoempfänger geleitet wird sowie bei dem mindestens ein Meßsignal des Fotoempfängers zu einer Auswertungseinheit geleitet wird.

Die Erfindung betrifft darüber hinaus eine Vorrichtung zur messtechnischen Bestimmung von Blutkomponenten, die mindestens eine Lichtquelle, mindestens einen Fotoempfänger sowie mindestens eine Auswertungseinheit aufweist, die mit dem Fotoempfänger verbunden ist.

Derartige Verfahren und Vorrichtungen werden verwendet, um im Bereich der Medizintechnik Blutuntersuchungen durchführen zu können, ohne daß einem Patienten Blut entnommen werden muß. Typischerweise werden derartige Vorrichtungen beispielsweise an Fingern, Zehen, Ohren oder an der Nase eines Patienten angeordnet.

Im Blutraum können Bestandteile unterschieden werden, welche eine Assoziation zu Hämoglobin aufweisen und solche, für die dies nicht gilt. Diejenigen Bestandteile, die mit Hämoglobin assoziiert sind, befinden sich vorwiegend in den roten Blutzellen und zu einem kleineren Anteil gelöst im Blut.

Hämoglobinderivate können unterschieden werden in funktionelle und nicht - funktionelle Anteile. Funktionelle Anteile sind das O₂ - Hämoglobin sowie die deoxygenierte Hämoglobinfraction, während zu den dysfunktionellen Hämoglobinfractionen vorwiegend Carboxymonoxid - Hämoglobin, Methämoglobin und Sulfhämoglobin zählen.

Neben diesen Hämoglobinbestandteilen befinden sich eine Vielzahl weiterer, vom Hämoglobin unabhängige Substanzen innerhalb des Blutes. Diese besitzen zum Teil sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung. Es werden dabei native von iatrogen applizierten Substanzen unterschieden.

Native Bestandteile sind solche, welche innerhalb des Blutraums physiologisch oder pathologisch verändert vorliegen. Iatrogene Substanzen sind vom Arzt applizierte Substanzen, z.B. Farbstoffe zur Markierung bestimmter klinischer Parameter.

Eine diagnostische Methode, welche spektralphotometrisch auf das pulsierende Blutkompartiment in biologischen Geweben Bezug nimmt, wird PULSSPEKTROSKOPIE genannt.

Dabei ist zu unterscheiden, ob mittels der Methode der Pulsspektroskopie relative Fraktionen bezüglich einer Referenzsubstanz oder aber eine Absolutkonzentration erfasst wird. Demzufolge ist die fraktionelle oder relative Pulsspektroskopie von der absoluten Pulsspektroskopie zu unterscheiden.

Bekanntes Beispiel der relativen Pulsspektroskopie stellt die Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung mittels der Methode der Pulsoximetrie dar. Dabei wird der prozentuale Anteil des Hämoglobins bestimmt, welcher eine Anlagerung mit Sauerstoff aufweist. Hämoglobin ist in diesem Fall die Referenzsubstanz, sie ist als absolute Konzentration jedoch bei der relativen Pulsspektroskopie nicht bestimmbar.

Mittels der relativen Pulsspektroskopie sind ebenfalls z.B. dysfunktionelle Hämoglobinsättigungen, wie die Kohlenmonoxidsättigung, bestimmbar. Dies ist in verschiedenen Publikationen, - unter anderem vom Erfinder selbst -, in der Literatur beschrieben.

Die absolute Pulsspektroskopie ermittelt Substanzkonzentrationen, welche innerhalb des pulsierenden arteriellen oder venösen Blutraums vorliegen. Diese können dabei sowohl korpuskulär gebunden sein (also Teil von Blutzellen sein oder innerhalb des Blutplasmas gelöst sein).

Die bestimmbaren Substanzen sind grundsätzlich nicht notwendigerweise mit Hämoglobin assoziierte Substanzen. Sie können von diesem Molekül unabhängig vorliegen.

Es sind in der Literatur verschiedene Methoden der absoluten Pulsspektroskopie beschrieben. Gegenstand der Erfindung ist die neuartige Methode der ratiometrischen absoluten Pulsspektroskopie.

Die bislang bekannten Verfahren und Vorrichtungen der absoluten Pulsspektroskopie sind derzeit noch nicht in ausreichender Weise dazu geeignet, um mit einer akzeptablen klinischen Meßgenauigkeit die Bestimmung von Blutsubstanzkonzentrationen zu ermöglichen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, mittels dem Verfahren der ratiometrischen absoluten Pulsspektroskopie eine Meßgenauigkeit zu erzielen, die für die Bestimmung von Substanzkonzentrationen als klinisch ausreichend zu bezeichnen ist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß zu jeweils zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten T_1 und T_2 Lichtsignale einer ersten Wellenlänge generiert werden, daß zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten T_3 und T_4 Lichtsignale einer zweiten Wellenlänge generiert werden, daß zu zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten T_5 und T_6 Lichtsignale einer dritten Wellenlänge generiert werden und dies für n Paare von Zeitpunkten bei n - Wellenlängen gilt. Die Zeitpunkte $T_1 \dots T_{n+1}$ stehen in einem wohldefinierten zeitlichen Zusammenhang zueinander. Zeitunterschiede zwischen den Zeitpunkten können klein sein und im Einzelfall in der Auswertung vernachlässigt werden. Von der Auswertungseinheit werden die Empfangssignale des Photoempfängers für al-

le n Wellenlängen nach einem vorgegebenen Rechenschema zur Ermittlung einer Konzentration der Blutkomponente berücksichtigt.

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Vorrichtung der einleitend genannten Art derart anzugeben, daß eine verbesserte Meßgenauigkeit erreicht wird.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß mindestens drei Lichtquellen verwendet sind, die relativ zueinander Licht unterschiedlicher Wellenlängen generieren und daß die Auswertungsseinheit ein Rechenmodul sowohl zur Durchführung von Logarithmierungen als auch von Divisionen, Multiplikationen, Additionen und Subtraktionen aufweist.

Durch die Messung der Lichtabsorption bei unterschiedlichen Wellenlängen und zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten ist es möglich, durch eine geeignete Verknüpfung der Meßwerte miteinander unbekannte Parameter zu eliminieren. Hierdurch ist es weder nötig, diese Parameter gegebenenfalls aufwendig selbst zu bestimmen, noch müssen die Meßgenauigkeiten in Kauf genommen werden, die aus einer Elimination dieser Parameter resultieren. Es kann vielmehr durch die Elimination ein einfaches und äußerst genaues Verfahren bereitgestellt werden und eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens kann mit relativ geringem Aufwand und somit preiswert produziert werden.

Ein Signalverarbeitungsschritt zur Elimination von unbekannten Parametern besteht darin, daß von der Auswertungsseinheit ein Quotient von aus Meßsignalen folgenden Parametern berücksichtigt wird. ("ratiometrisches Verfahren")

Eine bei der Logarithmierung erfolgende Transformation einer Division in eine Subtraktion wird dadurch ausgenutzt, daß ein Quotient aus den logarithmierten Meßwerten berücksichtigt wird.

Ein einfacher Geräteaufbau wird dadurch unterstützt, daß das Licht von lichtemittierenden Halbleiter - Dioden generiert wird. Diese klassischen Emissions - Dioden (oder Laserdioden) können ohne weitere spektrale Filterungen als photometrische Emissionselemente verwendet werden.

Eine geringe Baugröße der Messeinrichtung wird dadurch unterstützt, daß das Empfangssignal von Halbleiter - Fotodioden empfangen wird. Diese Halbleiterphotodioden weisen verschiedenartige spektrale Empfindlichkeiten auf.

Eine einfache Generierung von Licht unterschiedlicher Emissionsfrequenzen kann dadurch erreicht werden, daß mindestens drei unterschiedliche Lichtquellen verwendet werden.

Ein typisches Anwendungsbeispiel besteht darin, daß die Konzentration an Gesamthämoglobin ermittelt wird.

Insbesondere ist auch daran gedacht, daß Konzentrationen von Nicht-Hämoglobin assoziierten Bestandteilen ermittelt werden. Dies gilt sowohl für native als auch für iatrogen applizierte Blutsustanzen.

Ein Anwendungsbeispiel ist darin zu sehen, daß sowohl Derivate des Bilirubins als auch die Gesamtkonzentration des Bilirubins ermittelt wird.

Ebenfalls ist es möglich, daß eine Konzentration an Myoglobin ermittelt wird.

- 9 -

Darüber hinaus ist daran gedacht, daß Konzentrationen und deren Kinetiken von iatrogen applizierten Farbstoffen ermittelt werden.

In den Zeichnungen sind Ausführungsbeispiele der Erfindung schematisch dargestellt. Es zeigen:

Fig. 1 Prinzip der Mehrwellenlängen - Messtechnik am biologischen Gewebe,

Fig. 2 Zweischichten - Modell der Pulsspektroskopie unter Einschluß eines pulsierenden nicht - Hb assoziierten Absorbers der Konzentration c_x sowie der spektralen Absorption $e_x(?)$,

Fig. 3 Schematische Darstellung der Bildung der Messwertvariablen $\Omega_{1,2}$ und $\Omega_{1,3}$ aus zwei Abtastzeitpunkten t_1 und t_2 an drei Plethysmogrammen unterschiedlicher Wellenlängen,

Fig. 4 Signalflußdiagramm der Methode RAPS CHb bezüglich der Bestimmung der Gesamt - Hämoglobinkonzentration c_{Hb} bei bekanntem pulsatiler Absorption einer Substanz X,

Fig. 5 Signalflußdiagramm der Methode RAPS CHb bezüglich der Bestimmung der Konzentration c_x eines pulsatischen Absorbers mit den spektralen Absorptionen $e_x(?)_1$ sowie $e_x(?)_2$, (z.B. Bilirubin; Evans - Blue) bei bekannter Hämoglobinkonzentration CHb ,

Fig. 6 Absorptionsspektrum Vollblut bei saO_2 ca. 98 % sowie Absorptionsspektrum Wasser. Bitte beachten Sie den spektralen Absorptionsverlauf H_2O zwischen 1000[nm] und 1600[nm],

Fig. 7 VIS und NIR Absorptionsspektren funktioneller und dysfunktioneller Hb-Derivate,

Fig. 8 Absorptionsspektrum der klinischen Markersubstanz Evans-Blue (wäßrige Lösung 70[μ mol/l]) und

Fig. 9 Einfluß eines pulsatilen nicht Hb-assoziierten Absorbers der Konzentration c_x auf die pulsoximetrische Kalibration. Grundlage der Substanzbestimmung c_x .

Die Vorrichtung zur meßtechnischen Bestimmung einer Konzentration von Blutkomponenten besteht beispielhaft aus drei Lichtquellen (1, 2, 3) sowie einer Anzahl von Fotoempfängern (4). Die Lichtquellen (1, 2, 3) sind als lichtemittierende Dioden ausgebildet, durch einen Multiplexer ausgewählt und an eine Steuereinheit (5) angeschlossen. Die Fotoempfänger (4) sind mit einer Auswertungseinheit (6) über einen lichtphasen - synchronen Demultiplexer verbunden. Die Auswertungseinheit (6) weist ein Rechenmodul (7) auf, das die Meßsignale des Fotoempfängers (4) nach vorgegebenen Rechenvorschriften verarbeitet. Die ermittelten Konzentrationen der Blutbestandteile können über eine Anzeige (8) dargestellt und/oder über eine Ausgabeeinrichtung (9) weitergegeben oder abgespeichert werden. Zur Funktionskoordination ist die Steuereinheit (5) mit der Auswertungseinheit (6) verbunden.

Figur 2 zeigt ein typisches Schichtenmodell zur Veranschaulichung der Grundlagen der Puls-Spektroskopie. Dargestellt ist die Abschwächung der Lichtintensität durch die Absorption zum einen im nicht - pulsierenden Gewebeteil (Schicht 1) sowie die Schwächung innerhalb des pulsierenden Gewebeteils (Schicht 2), welcher die pulsierende Schwankung der austretenden Lichtintensität hervorruft.

Im Bereich des Rechenmoduls (7) erfolgt eine rechnerische Verknüpfung der gemessenen Lichtintensitäten zu unterschiedlichen Zeitpunkten sowie bezüglich unterschiedlicher Lichtwellenlängen derart, daß bestimmte unbekannte Meßparameter herausfallen. Bei der rechnerischen Verknüpfung der Meßwerte wird ausgenutzt, daß bei einer Logarithmierung eine Division in eine Subtraktion transformiert wird. Wird somit der Quotient aus zwei Meßgrößen zu unterschiedlichen Zeitpunkten gebildet, so fallen jeweilige Meßgröße beeinflussende jedoch zeitlich konstante und nicht notwendige Parameter heraus.

Im Detail werden die nachfolgend erläuterten Rechenschritte bei der Meßwertverarbeitung durchgeführt. Dabei wird angenommen, daß in erster Näherung der Lichtdurchgang durch das Lambert-Bersche Gesetz beschrieben werden kann und die Schwächung des Lichts primär an folgenden biologischen Substanzen am Messort auftritt:

1. an Hb-Derivaten
2. an Substanzen, die ebenfalls im pulsierenden Blutraum vorliegen aber nicht Hb - assoziiert sein müssen,
3. an nicht pulsierendem Konstantgewebe.

Die Verhältnisse sind in Figur 2 veranschaulicht.

Der Lichtdurchgang ist wie folgt für die Signale I gegeben (Figur 2):

$$\frac{I_{out}(t)}{I_{in}(t)} = \exp \left[- \sum_{\mu} \epsilon_{K\mu} \cdot c_{K\mu} \cdot d_K \right] \cdot \exp \left[- \left(\sum_{\nu} \epsilon_{Hb\nu} \cdot c_{Hb\nu} \cdot d_A(t) \right) - \epsilon_X \cdot c_X \cdot d_A(t) \right] \quad (1)$$

ϵ sind die für die jeweiligen Substanzen zugrundeliegenden molaren Extinktionen, c die jeweils zugrundeliegenden Konzentrationen. d_K ist die summarische Dicke des Konstantgewebes. $d_A(t)$ ist die pulsszyklisch zeitabhängige Dicke der pulsierenden Blutgefäße.

Werden zwei Zeitpunkte t_1 und t_2 betrachtet, so fällt der Schwächungsanteil am Konstantgewebe heraus:

$$\frac{I_{out}(t)}{I_{in}(t)} = \exp \left[\left(\left(\sum_{\nu} \epsilon_{Hb\nu} \cdot c_{Hb\nu} \right) + \epsilon_X \cdot c_X \right) \cdot [d_A(t_2) - d_A(t_1)] \right] \quad (2)$$

mit

$$\Delta d_A = [d_A(t_2) - d_A(t_1)] \quad (2a)$$

Dabei wird nach beidseitiger Logarithmierung:

$$\ln \left(\frac{I_{out}(t_1)}{I_{in}(t_2)} \right) = \left[\sum_{\nu} (\epsilon_{Hb\nu} \cdot c_{Hb\nu}) + \epsilon_X \cdot c_X \right] \cdot \Delta d_A \quad (3)$$

Die Hämoglobinderivate seien beispielhaft mit O_2 - Hb und HbR gegeben. Dann ergibt sich:

$$\sum_{\nu=1}^2 (\epsilon_{Hb\nu} \cdot c_{Hb\nu}) + \epsilon_X \cdot c_X = \epsilon_{HbO_2} \cdot c_{HbO_2} + \epsilon_{HbR} \cdot c_{HbR} + \epsilon_X \cdot c_X$$

$$= \left[(\varepsilon_{HbO_2} - \varepsilon_{HbR}) \cdot saO_2 + \varepsilon_{HbR} + \varepsilon_X \cdot \frac{c_X}{c_{Hb}} \right] \cdot c_{Hb} \quad (4)$$

mit

$$saO_2 = \frac{c_{HbO_2}}{c_{Hb}} \quad (4a)$$

$$saR = \frac{c_{HbR}}{c_{Hb}} \quad (4b)$$

$$saO_2 + saR = 1 \quad (4c)$$

Damit ergeben sich nun zwei distinkte klinische Anwendungen der absoluten ratiometrischen Pulsspektroskopie. Zum einen kann eine Blutkomponente X non-invasiv und kontinuierlich bestimmt werden, falls die Hämoglobinkonzentration c_{Hb} bekannt ist (gemessen z.B. durch Referenzmethode) (I). Zweitens kann die Hämoglobinkonzentration c_{Hb} selbst bestimmt werden, falls ein weiterer pulsierender Absorber bezüglich dessen Konzentration bekannt ist (II). Beide Bestimmungsverfahren sind grundsätzlich voneinander unabhängig realisierbar.

I. Bestimmung der Konzentration der Konzentration einer Substanz X im pulsierenden Blutraum.

Bekanntlich sind Epsilon X und c_X die molare Extinktion sowie die Konzentration einer Blutkomponente, die nicht Hämoglobin - assoziiert sein muss.

Werden nun zwei Wellenlängen λ_1 und λ_2 in (4) eingeführt, so gilt nach Division aus (4):

$$\frac{\ln\left(\frac{I_{out}(t_1)}{I_{in}(t_2)}\right)\lambda_1}{\ln\left(\frac{I_{out}(t_1)}{I_{in}(t_2)}\right)\lambda_2} = \Omega_{1,2} = \frac{[\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)] \cdot saO_2 + \varepsilon_{HbR}(\lambda_1) + \varepsilon_X(\lambda_1) \cdot \frac{c_X}{c_{Hb}}}{[\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2)] \cdot saO_2 + \varepsilon_{HbR}(\lambda_2) + \varepsilon_X(\lambda_2) \cdot \frac{c_X}{c_{Hb}}} \quad (5)$$

Dabei ist $\Omega_{1,2}$ die Meßwertvariable der beiden Wellenlängen λ_1 und λ_2 . Die Bildung der Meßwertvariablen im Falle der 3 - Wellenlängen Pulsspektroskopie ist in Figur 3 dargestellt. Nach saO_2 aufgelöst ergibt sich:

$$saO_2 = \frac{\varepsilon_{HbR}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2) \cdot \Omega_{1,2} + [\varepsilon_X(\lambda_1) - \varepsilon_X(\lambda_2) \cdot \Omega_{1,2}] \cdot \left(\frac{c_X}{c_{Hb}}\right)}{\Omega_{1,2} \cdot [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2)] - [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)]} \quad (6)$$

Dabei ist wichtig festzuhalten, daß mit der Beziehung die Modifikation der Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung gegeben ist, wenn eine absorbierende Substanz X mit der Konzentration c_X und den Extinktionen $\varepsilon_X(\lambda_2)$ sowie $\varepsilon_X(\lambda_1)$ sich innerhalb des pulsierenden Blutkompartiments aufhält. Dies kann auch explizit formuliert werden:

$$saO_2 = saO_{2,ideal} + \frac{[\varepsilon_X(\lambda_1) - \varepsilon_X(\lambda_2) \cdot \Omega_{1,2}] \cdot \left(\frac{c_X}{c_{Hb}}\right)}{\Omega_{1,2} \cdot [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2)] - [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)]} \quad (6a)$$

Die Beziehungen (6) beziehungsweise (6a) können herangezogen werden um die Substanz - Konzentration X zu bestimmen, welche nicht - Hämoglobin assoziiert sein kann. Es kann sich dabei zum Beispiel um Bilirubin oder um andere native Blutsubstanzen handeln, und weiter kann diese Substanz X eine iatrogen applizierte Substanzen, wie z.B. eine Farbstoffmarker - Substanz darstellen. Diese iatrogen applizierten Substanzen können ebenfalls appliziert werden um

eine Dotierung nativer oder pharmakologisch wirksamer Substanzen durchzuführen.

Mit bekannter arterieller Sauerstoffsättigung saO_2 (z.B. durch die Pulsoximetrie), bekannter Konzentration des Hämoglobins c_{Hb} (z.B. per Referenzmethode), kann schließlich c_x bestimmt werden, da alle betreffenden molaren Extinktionen sowie die Messwertvariablen $\Omega_{1,2}$ der Pulsspektroskopie bekannt sind.

In Figur 9 ist der Einfluß einer Konzentration c_x auf die ideale pulsoximetrische Kalibration beispielhaft dargestellt ($\lambda_1 = 660$ [nm], $\lambda_2 = 905$ [nm]; $c_x / c_{Hb} = 0,25$, $\beta_x(660,905) = 3$). Es ist zu beachten, dass sich abhängig von c_x für jeden Wert der Messwertvariablen $\Omega_{1,2}$ die Zuordnung zur Sauerstoffsättigung charakteristisch ändert.

Es ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei der genannten Messwertvariablen $\Omega_{1,2}$ nicht notwendigerweise um diejenige Messwertvariable handeln muss, welche der pulsoximetrischen Bestimmung der arteriellen Sauerstoff - Sättigung zu Grunde liegt.

II. Bestimmung der Gesamthämoglobin - Konzentration c_{Hb} bei vorbekannter Substanzkonzentration c_x

Mit den Definitionen des spektralen Extinktionsverhältnisses $\beta_x(\lambda_2/\lambda_1)$ sowie der Absorption $A_x(\lambda) = \epsilon_x(\lambda) c_x$ ergibt sich:

$$saO_2 = \frac{\epsilon_{HbR}(\lambda_1) - \epsilon_{HbR}(\lambda_2) \cdot \Omega_{1,2} + [1 - \beta_x(\lambda_2, \lambda_1) \cdot \Omega_{1,2}] \cdot \left(\frac{A_x(\lambda_1)}{c_{Hb}} \right)}{\Omega_{1,2} \cdot [\epsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \epsilon_{HbR}(\lambda_2)] - [\epsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \epsilon_{HbR}(\lambda_1)]} \quad (7)$$

Diese Bestimmungsgleichungen von saO_2 hängt von der noch unbekannten Stoffkonzentration c_{Hb} ab, falls $A_x(\lambda)$ und $\beta_x(\lambda_2/\lambda_1)$ bekannt sind. Diese Konzentration kann nun damit bestimmt werden, daß eine weitere Wellenlänge λ_3 eingeführt wird, und diese ebenfalls entsprechend der gegebenen Anordnung zur Bestimmung von saO_2 herangezogen wird.

Es ergibt sich dann analog zu Gleichung (7) mit der zusätzlichen Meßvariablen Ω

1,3 :

$$saO_2 = \frac{\varepsilon_{HbR}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_3) \cdot \Omega_{1,3} + [1 - \beta_x(\lambda_3, \lambda_1) \cdot \Omega_{1,3}] \cdot \left(\frac{A_x(\lambda_1)}{c_{Hb}} \right)}{\Omega_{1,3} \cdot [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_3) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_3)] - [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)]} \quad (8)$$

Die Bezeichnungen (7) sowie (8) stellen nun zwei unabhängige Berechnungsbeziehungen für die Sättigung saO_2 dar. Diese kann nur eliminiert werden und die unbekannte c_{Hb} ermittelt werden. Es ergibt sich dann:

$$c_{Hb} = \frac{A_x(\lambda_1) \cdot [\Delta E - 1 + \beta_x(\lambda_2, \lambda_1) \cdot \Omega_{1,2} - \Delta E \cdot \beta_x(\lambda_3, \lambda_1) \cdot \Omega_{1,3}]}{\varepsilon_{HbR}(\lambda_1) \cdot [1 - \Delta E] + \varepsilon_{HbR}(\lambda_3) \cdot \Delta E \cdot \Omega_{1,3} - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2) \cdot \Omega_{1,2}} = \frac{Z(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)}{N(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)} \quad (9)$$

$$\Delta E = \frac{[\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2)] \cdot \Omega_{1,2} - [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)]}{[\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_3) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_3)] \cdot \Omega_{1,3} - [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)]} \quad (9a)$$

Dabei ist $A_x(\lambda_3) = c_x \varepsilon_x(\lambda_1)$ die bekannte Absorption einer Substanz x .

Mit dem Zählterm Z :

$$Z(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) / A_X(\lambda_1) =$$

$$\begin{aligned} & \left[(\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_3) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_3)) \cdot \beta_X(\lambda_2, \lambda_1) - (\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2)) \cdot \beta_X(\lambda_3, \lambda_1) \right] \cdot \Omega_{1,2} \cdot \Omega_{1,3} \\ & + \left[(\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2)) - (\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)) \cdot \beta_X(\lambda_2, \lambda_1) \right] \cdot \Omega_{1,2} \\ & + \left[(\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)) \cdot \beta_X(\lambda_3, \lambda_1) - (\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_3) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_3)) \right] \cdot \Omega_{1,3} \end{aligned} \quad (10)$$

Sowie dem Nennerterm N:

$$N(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) =$$

$$\begin{aligned} & \left[(\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2)) \cdot \varepsilon_{HbR}(\lambda_3) - (\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_3) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_3)) \cdot \varepsilon_{HbR}(\lambda_2) \right] \cdot \Omega_{1,2} \cdot \Omega_{1,3} \\ & + \left[(\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)) \cdot \varepsilon_{HbR}(\lambda_2) - (\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_2)) \cdot \varepsilon_{HbR}(\lambda_1) \right] \cdot \Omega_{1,2} \\ & + \left[(\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_3) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_3)) \cdot \varepsilon_{HbR}(\lambda_1) - (\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbR}(\lambda_1)) \cdot \varepsilon_{HbR}(\lambda_3) \right] \cdot \Omega_{1,3} \end{aligned} \quad (11)$$

Die Bestimmungen der gesuchten Konzentration c_{Hb} ist deshalb eindeutig, weil sie aus den gemessenen Meßwertvariablen sowie den vorbekannten Extinktionen bestimmt wird. Das gesamte dargestellte Verfahren gilt für die Annahme einer idealisierten Lambert - Beer'schen Schwächung. Diese vereinfachende physikalische Modellbildung kann per empirisch modifizierter Modellbildungen an die realen Verhältnisse bzw. der optischen Eigenschaften der biologischen Applikationsorte angepasst werden.

Beim Vorliegen mehrerer dysfunktioneller Hb - Fraktionen ist die Bestimmung der Gesamt - Hämoglobinkonzentration durch das Einführen weiterer Licht - Wellenlängen durchzuführen.

Im Ergebnis erlaubt die absolute ratiometrische Pulsspektroskopie

(1) die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration c_{Hb} und deren Derivate beim Vorliegen der Konzentration c_x eines iatrogen applizierten oder nativen Absorbers X , welcher nicht Hb_a - assoziiert sein muss.

(2) die Bestimmung der Konzentration c_x einer nativ vorliegenden oder iatrogen applizierten Substanz X des pulsierenden Blutraums, falls die Konzentration c_{Hb} des Hämoglobins vorliegt.

HANSMANN · KLICKOW · HANSMANN

PATENTANWÄLTE

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

DIPL.-ING. DIERK HANSMANN · DR.-ING. HANS-HENNING KLICKOW · GEORG HANSMANN (11977)

Telephone international: (++ 49 40) 38 90 73 0 - 1 Facsimile international: (++ 49 40) 38 90 73 25
JESSENSTRASSE 4 · 22767 HAMBURG · TEL. (040) 38 90 73 0 · FAX (040) 38 90 73 25

P.7143

Anmelderin: MCC Gesellschaft für Diagnosesysteme in
Medizin und Technik GmbH & Co. KG
Südendstraße 42, 76135 Karlsruhe

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Noninvasives Verfahren zur messtechnischen Bestimmung von Blutkomponenten, bei dem unter Anwendung der Spektralphotometrie die von mindestens einer Lichtquelle Licht generiert und durch an einem Applikationsort befindliches Gewebe hindurch zu mindestens einem Fotoempfänger geleitet wird, sowie bei dem mindestens ein Meßsignal des Fotoempfängers zu einer Auswertungs-einheit geleitet wird, dadurch gekennzeichnet, daß zu jeweils zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten T_1 und T_2 Lichtsignale einer ersten Wellenlänge generiert werden, daß zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten T_3 und T_4 Lichtsignale einer zweiten Wellenlänge generiert werden, daß zu zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten T_5 und T_6 Lichtsignale einer dritten Wellenlänge generiert werden, und dies für n Wellenlängen

bezüglich der Zeitpunkte T_n und T_{n+1} gilt. Die Zeitpunkte T_1, \dots, T_{n+1} stehen in einem wohldefinierten zeitlichen Zusammenhang zueinander. Zeitunterschiede zwischen einzelnen Zeitpunkten können klein sein. Die Auswertungseinheit berücksichtigt die Empfangssignale des Fotoempfängers für alle n Wellenlängen nach einem vorgegebenen Rechenschema zur Ermittlung einer Konzentration der Blutkomponente.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß von der Auswertungseinheit ein Quotient der Meßsignale berücksichtigt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßwerte logarithmiert werden.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein Quotient aus den logarithmierten Meßwerten berücksichtigt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Licht von lichtemittierenden Dioden generiert wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Empfangssignal von einer Fotodiode empfangen wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens drei unterschiedliche Lichtquellen verwendet werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Konzentration an Gesamthämoglobin ermittelt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Konzentration von Nicht-Hämoglobin assoziierten Bestandteilen ermittelt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Konzentration an Bilirubin ermittelt wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Konzentration an Myoglobin ermittelt wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Konzentration an iatrogen applizierten Farbstoffen ermittelt wird.
13. Vorrichtung zur meßtechnischen Bestimmung von Blutkomponenten, die mindestens eine Lichtquelle, mindestens einen Fotoempfänger sowie mindestens eine Auswertungseinheit aufweist, die mit dem Fotoempfänger verbunden ist, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens drei Lichtquellen (1, 2, 3) verwendet sind, die relativ zueinander Licht unterschiedlicher Wellenlängen generieren und daß die Auswertungseinheit (6) ein Rechenmodul (7) sowohl zur Durchführung von Logarithmierungen als auch von Divisionen, Multiplikationen, Additionen und Subtraktionen aufweist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Lichtquellen (1, 2, 3) als eine lichtemittierende Diode ausgebildet ist.
15. Vorrichtung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Fotoempfänger (3) als eine Fotodiode ausgebildet ist.
16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquellen (1, 2, 3) jeweils Licht in einem eng begrenzten Frequenzband generieren.
17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Lichtquellen (1, 2, 3) Licht mit einer Wellenlänge von etwa 660 μm generiert.
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Lichtquellen (1, 2, 3) Licht mit einer Wellenlänge von etwa 805 μm generiert.
19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Lichtquellen (1, 2, 3) Licht mit einer Wellenlänge von etwa 950 μm generiert.

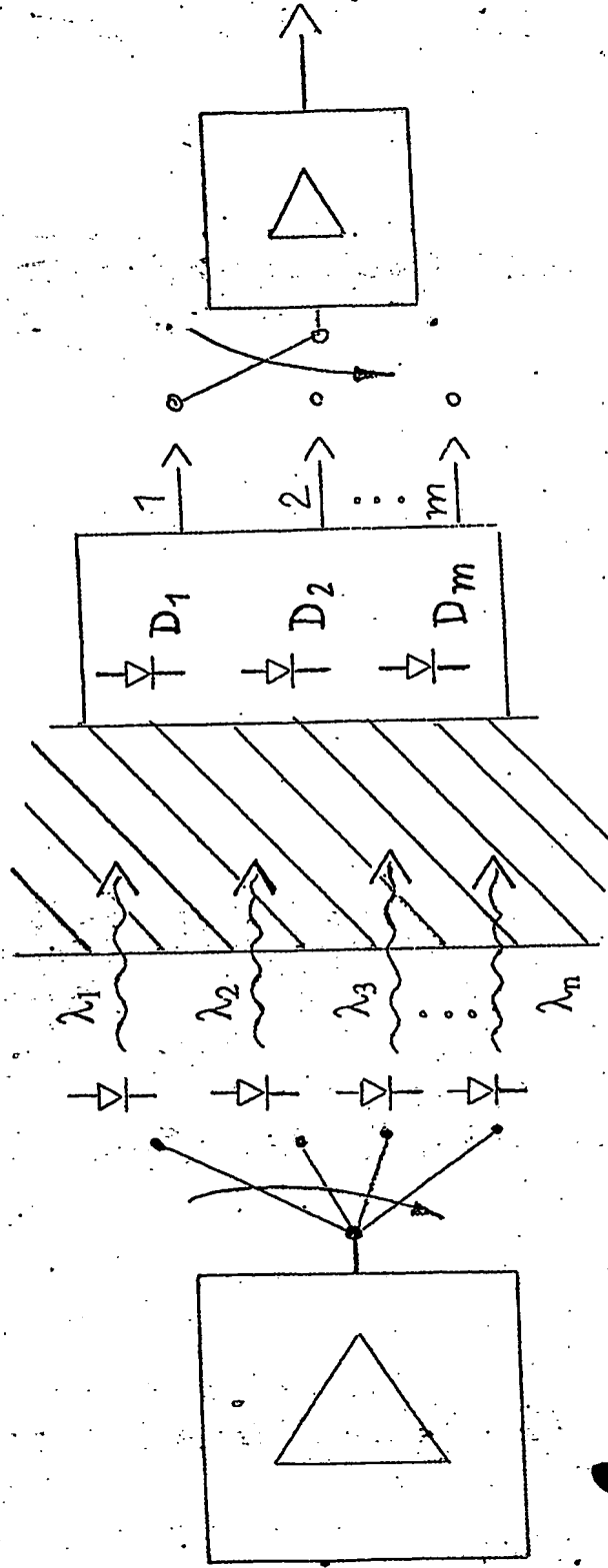
Z u s a m m e n f a s s u n g

Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung von Blutkomponenten mittels der Methode der ratiometrischen absoluten Puls-spektroskopie

Das Verfahren und die Vorrichtung dienen zur meßtechnischen noninvasiven Bestimmung von Konzentrationen von Blutkomponenten. Unter Anwendung der Spektral-Photometrie wird von mindestens einer Lichtquelle Licht generiert und durch am Applikationsort befindliches pulsatil perfundiertes Gewebe hindurch zu mindestens einem Fotoempfänger geleitet. Mindestens das Meßsignal des Fotoempfängers wird zu einer Auswertungseinheit geleitet. Zu jeweils aufeinander folgenden paarweisen Zeitpunkten T_1 und T_2 , T_3 und T_4 sowie T_5 und T_6 bis T_n und T_{n+1} werden Lichtsignale einer ersten, zweiten, dritten bis $(n+1)$ -ten Wellenlänge generiert. Von der Auswertungseinheit werden die Empfangssignale des Fotoempfängers für alle Wellenlängen nach einem vorgegebenen Rechen-schema zur Ermittlung einer Konzentration der Blutkomponente berücksichtigt. Die Vorrichtung weist mindestens drei Lichtquellen auf, die relativ zueinander Licht unterschiedlicher Wellenlängen generieren. Die Auswertungseinheit ist mit einem Rechenmodul sowohl zur Durchführung von Logarithmierungen als auch von Divisionen, Multiplikationen, Additionen und Subtraktionen ausgestattet. Das Verfahren kann insbesondere zur Bestimmung der Gesamthämoglobin - Konzentration c_{Hb} sowie zur Bestimmung von physiologischen und iatrogen applizierten Substanzen des pulsierenden Blutraums eingesetzt werden.

Demultiplexer

Multiplexer

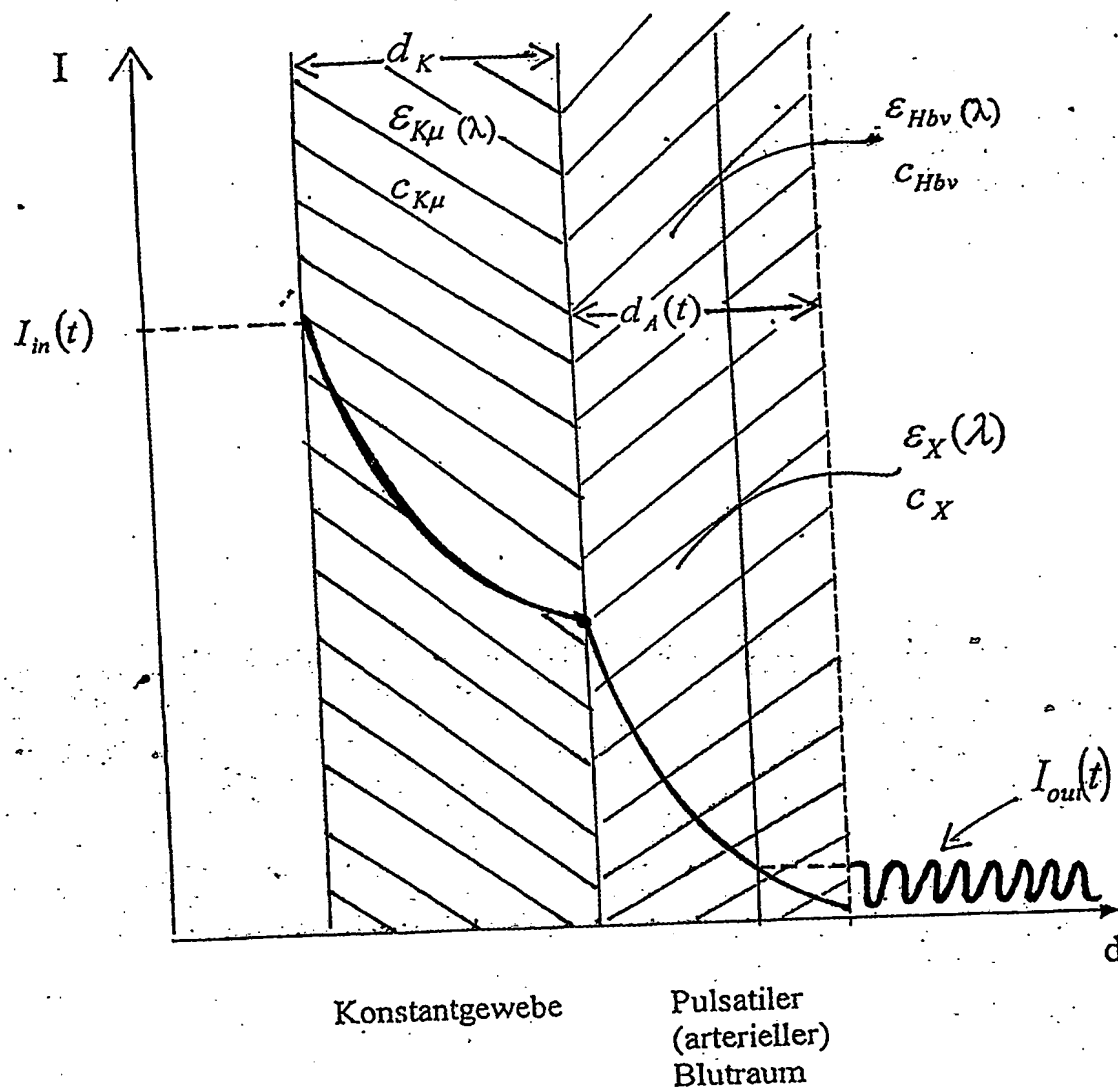


Signalverarbeitung

m - Detektoren

Emissionssteuerung n - Emittoren

Figur 1



Figur 2

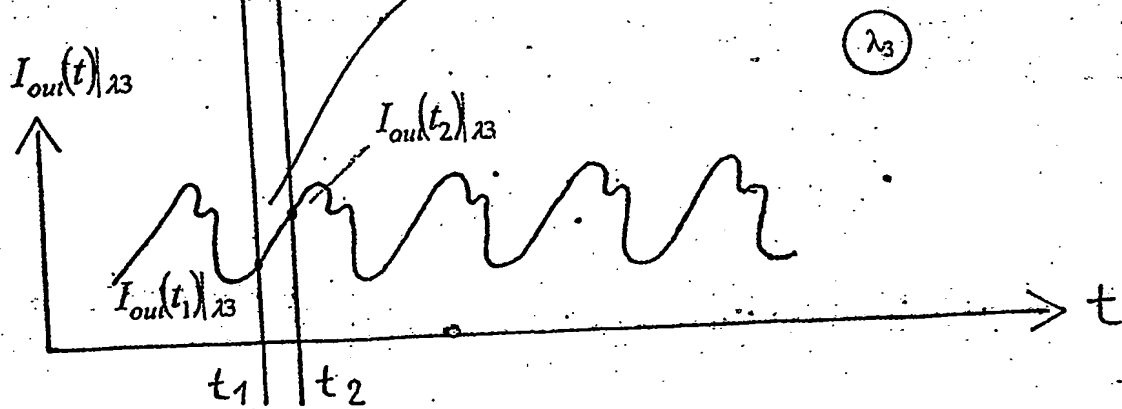
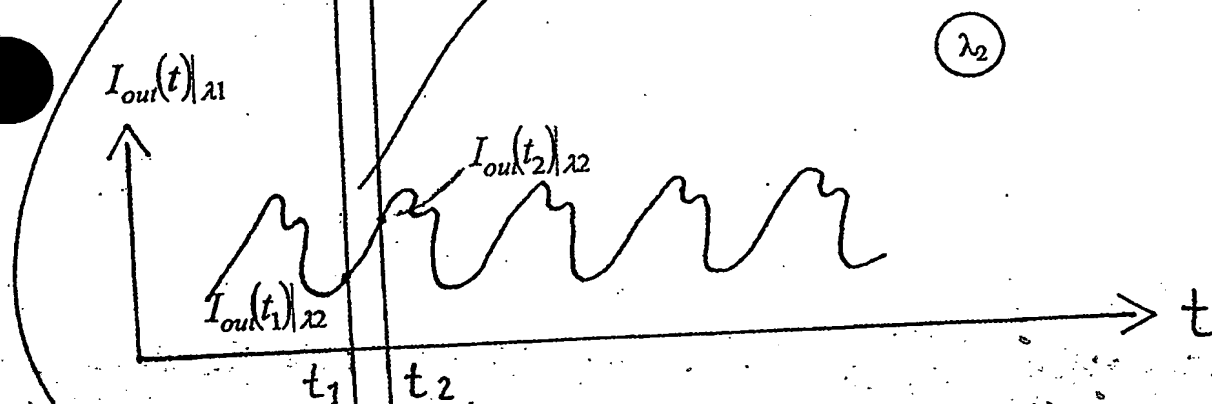
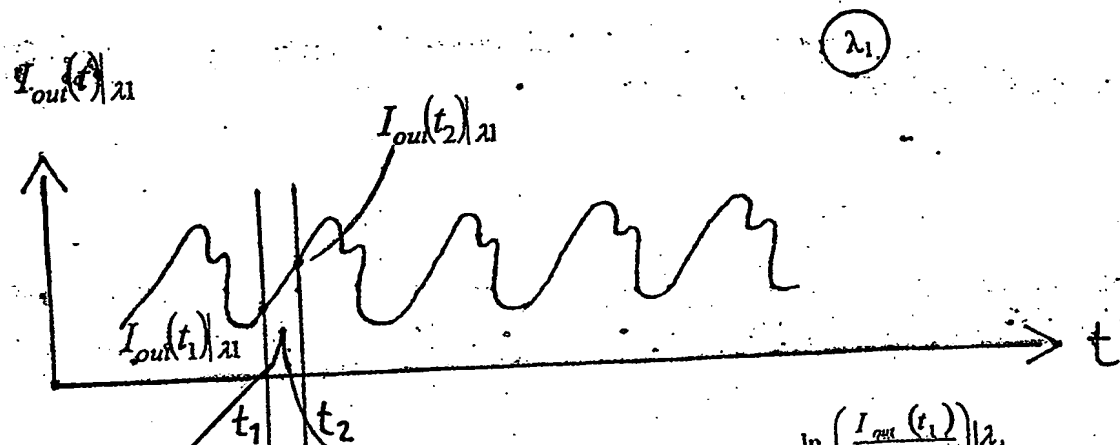
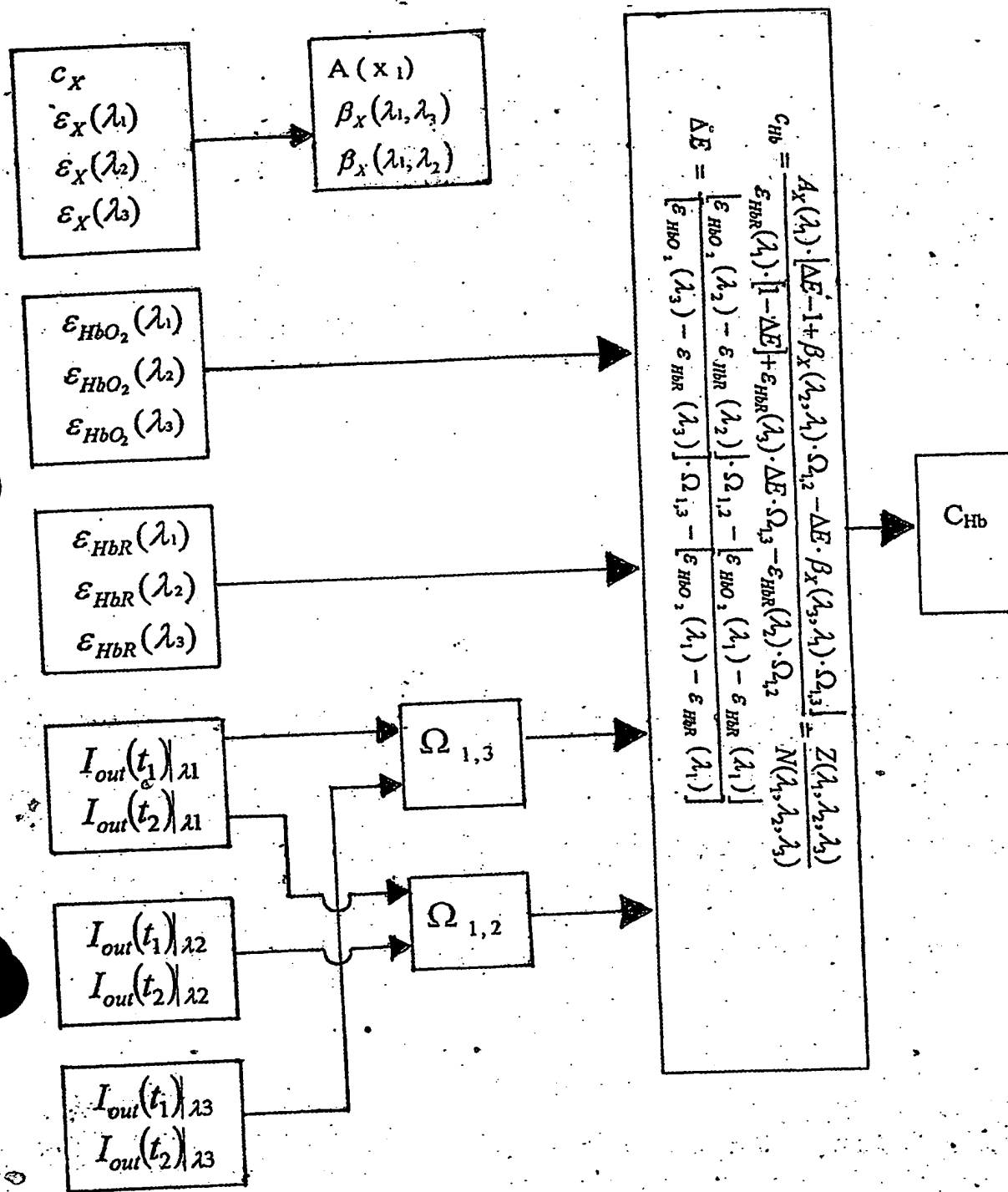


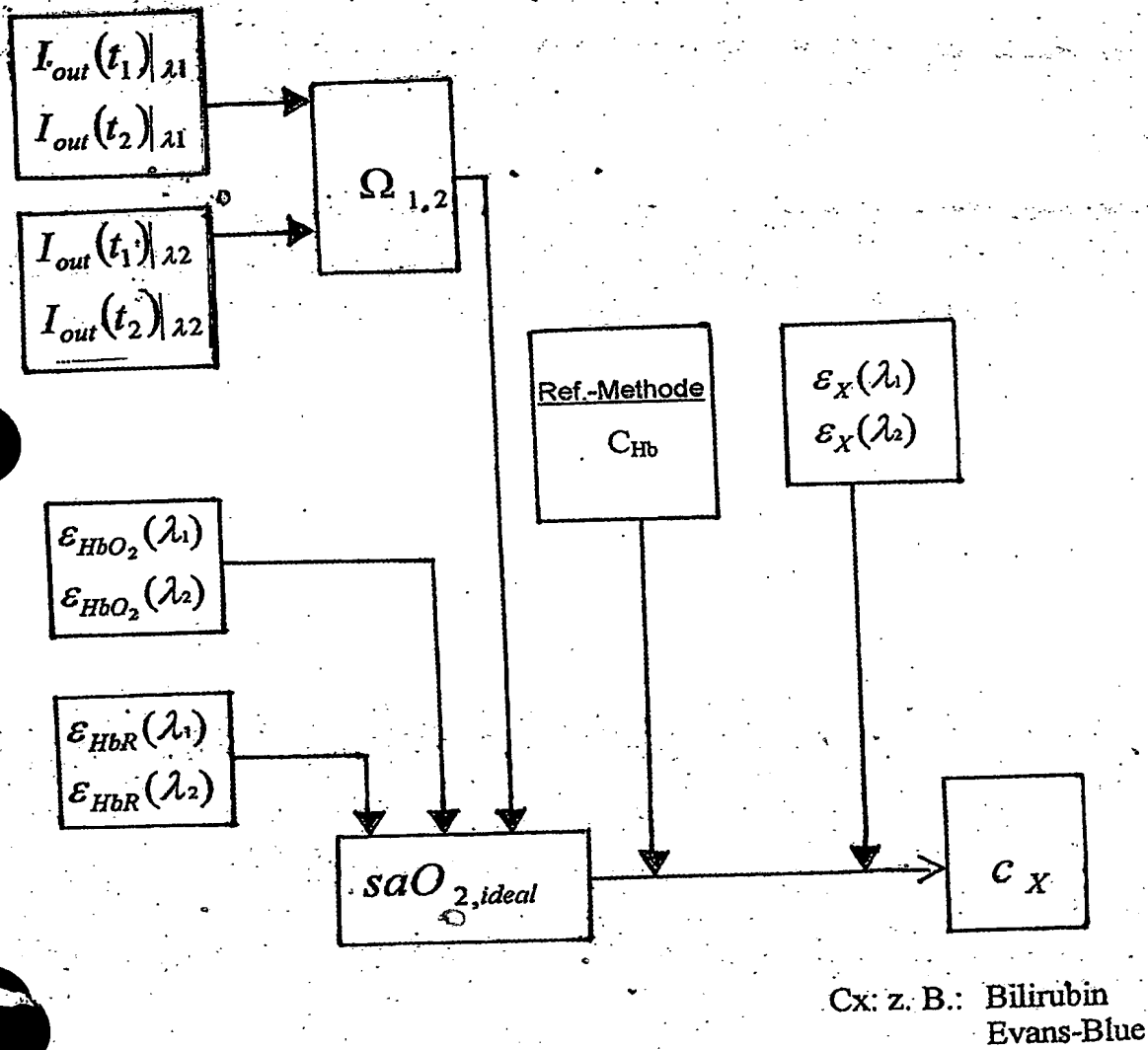
Figure 3

Bestimmung C_{Hb}

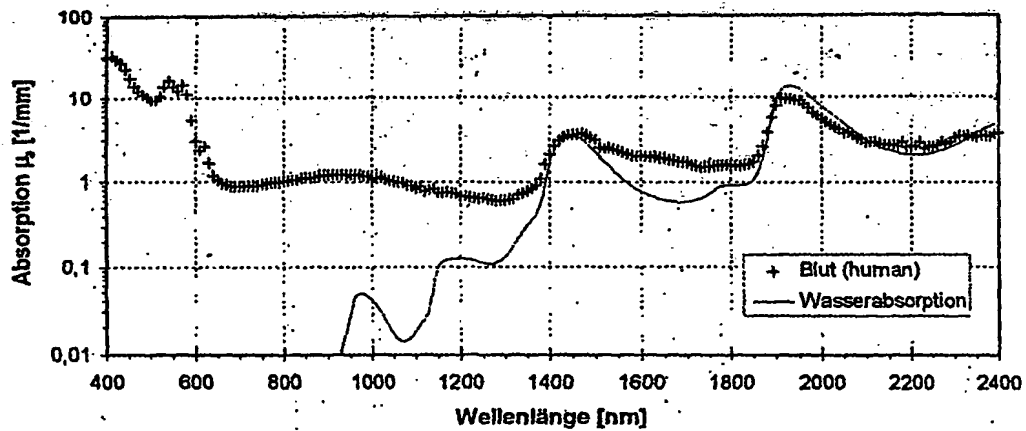


Figur 4

Bestimmung von C_X



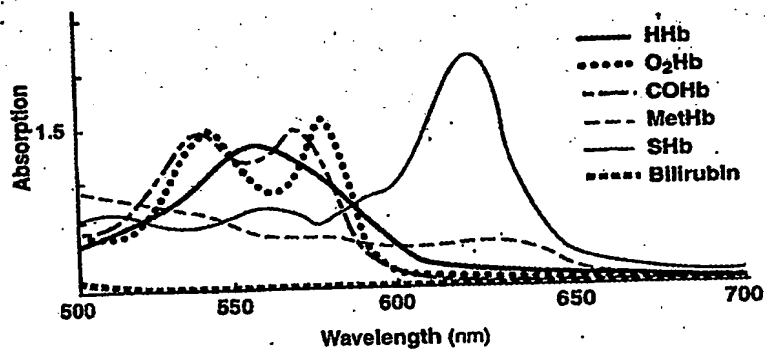
Figur 5



Spektrale Absorption Blut für $\text{saO}_2 \sim 98$ [%]; Hkt = 44 [%]
 $\text{pH} = 7.4$; $\pi = 0,3$ [Osm]; $d = 67$ [μm]. Vgl. H_2O -Absorption.

Figur 6

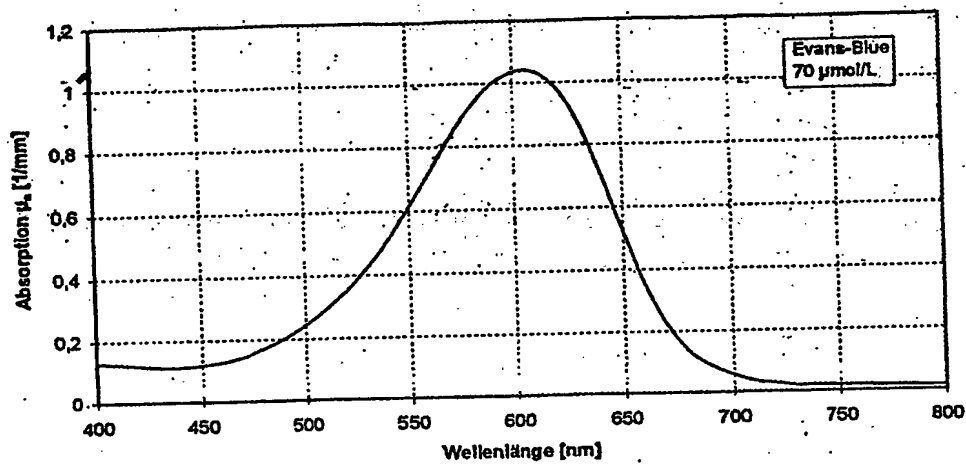
Quelle: Roggan, A.: Dosimetrie thermischer Laseranwendungen
in der Medizin; ecomed 1997



Spektrale Absorption Hb-Derivate:
Funktionelle und dysfunktionelle Hb-Derivate

Figur 7

Quelle: Holbek, C.: New Developments in the Measurement of Co-Oximetry. - Anesth Analg 2002; 94: pp 89-92

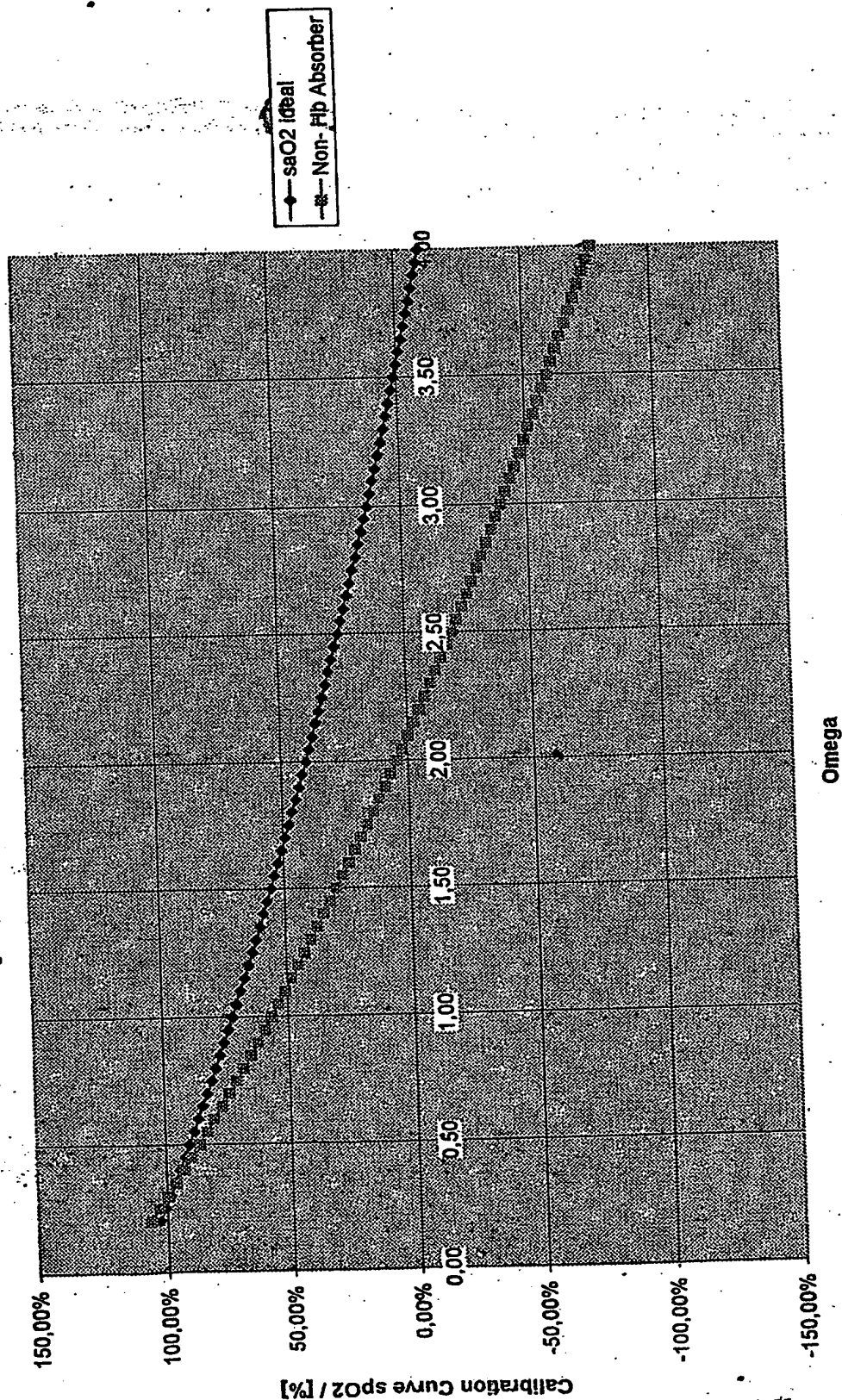


Spektrale Absorption klinische Markersubstanz Evans-Blue.
Wässrige Lösung $C_{EB} = 70 [\mu\text{mol/l}]$.

Figur 8

Quelle: Roggan, A.: Dosimetrie thermischer Laseranwendungen
in der Medizin, ecomed 1997.

$spO_2 = f(\Omega)$ Lambert-Beer and Additional Non - Hb Pulsatile Absorption
 $WL1 = 660 \text{ [nm]}$ $WL2 = 905 \text{ [nm]}$ $c_x / CHb = 0,25$ $\beta_x (660, 905) = 3$.



Figur 9

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.